

Geachte leden van de CCD,

Op 17-07-2023 hebben wij een aantal vragen van de CCD m.b.t. onze aanvraag voor projectvergunning "Evaluation of vaccines and antiviral therapeutics against coronavirus infections" met aanvraagnummer AVD50200202317016 ontvangen.

Bijgevoegd vindt u uw vraen (in zwart) met daaronder onze antwoorden (in blauw). De antwoorden zijn verwerkt in de herziene appendix 1 en 3 en in de NTS (separaat bijgevoegd).

Niet technische samenvatting

Kunt u in de NTS bij het lot van de dieren na de procedure ook het hergebruik van de apen benoemen?

De dieren kunnen na de PK studies hergebruikt worden voor andere experimenten met inachtneming van het eerdere ongerief. Na het uitwassen van de antivirale middelen, gedurende de herstelperiode, zijn er geen verdere restricties voor het hergebruik.

Onduidelijkheden

U zegt in bijlage 1 van de dierproeven bij A dat u het aantal te gebruiken dieren baseert op eerdere experimenten. De bijlage moet echter zelfstandig leesbaar zijn. Kunt een in de bijlage onderbouwen hoe het aantal te gebruiken dieren tot stand is gekomen?

Voor een betrouwbare schatting van de standaarddeviatie is een aantal van 4 dieren het absolute minimum. Daarnaast is met 4 dieren geïnfecteerd uit 4 de kans 100% met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 39.8 tot 100% en met 6 uit 6 dieren geïnfecteerd is dit 100% met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 54.1 tot 100%.

U zegt in bijlage 3 van de dierproeven dat u gebruik maakt van de 'animal rule'. De CCD mist hierbij heldere go/ no-go momenten wanneer u beslist om een bepaald vaccin te gaan testen. Kunt u deze go/ no-go momenten in uw aanvraag inzichtelijk maken?

Zie hieronder voor de go-no-go criteria voor animal rule studies

Go / No-Go criteria for vaccine evaluation under the "animal rule":

The criteria to consider vaccine candidates for evaluation are:

- The safety, immunogenicity, and protective efficacy of vaccine candidate should have been demonstrated in a pre-clinical NHP study.
- Preliminary data on the CoP to be established needs to be available. These include the nature of the CoP (humoral or cellular immunity), and the availability of statistical parameters required to determine the number of animals required to establish the CoP with pre-specified error margins.
- Validated laboratory assays for establishing the CoP need to be available.
- GMP-grade vaccine needs to be available.

The decision trees with go/no go criteria for viruses and vaccines are shown graphically in Figures 1 and 2 below.

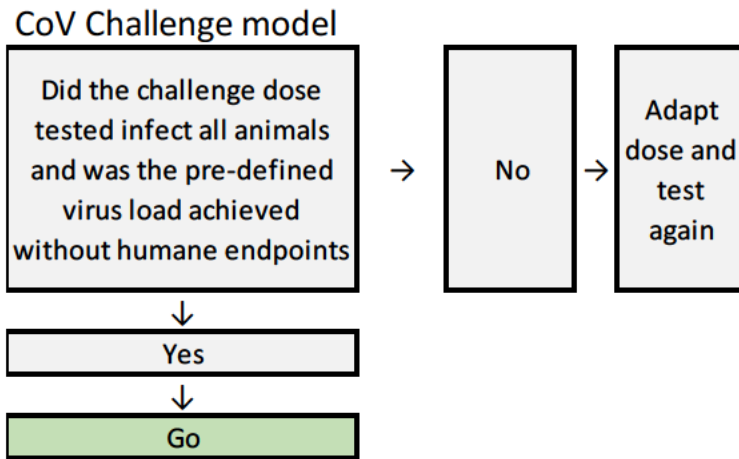


Figure 1. Decision tree for establishing the MERS-CoV challenge dose

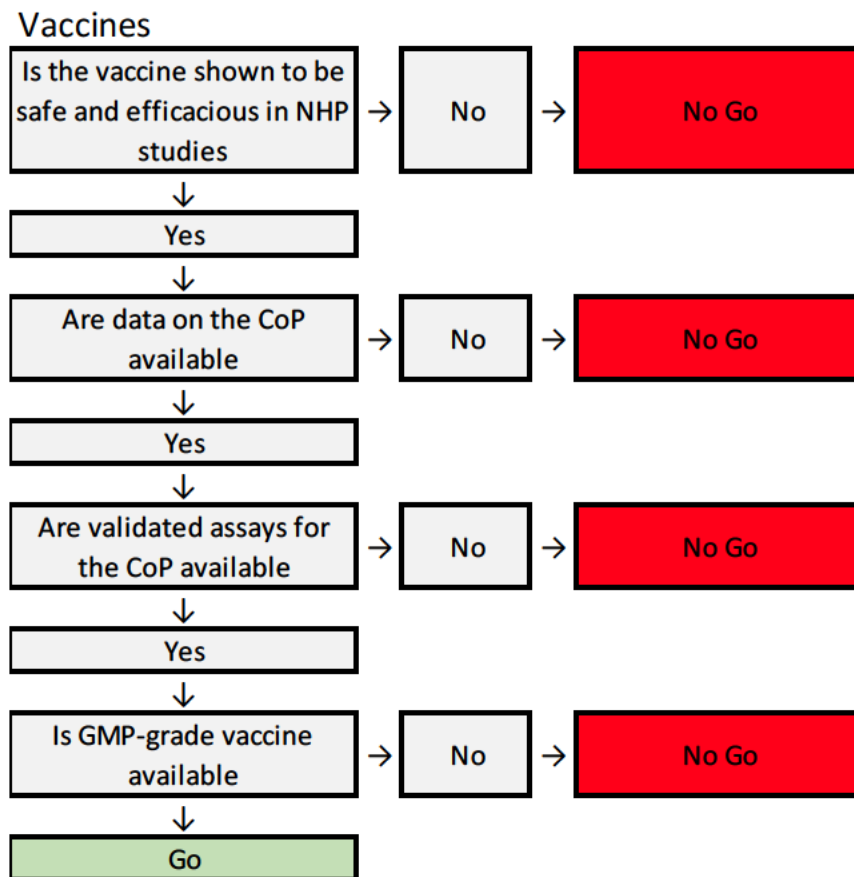


Figure 2. Go No Go decision tree for the MERS-CoV vaccine.

U verwijst in bijlage 3 bij A, bij het aantal te gebruiken dieren, naar resultaten uit Ebola en preklinische Covid studies. De bijlage moet echter zelfstandig leesbaar zijn. Kunt een in de bijlage onderbouwen hoe het aantal te gebruiken dieren tot stand is gekomen?

Zie hieronder voor uitgebreide powercalculatie betreffende MERS studies.

A power calculation will be performed such that the EMA guidelines are fulfilled. The EMA states that: “The evaluation should include a detailed description of issues relating to the study design and statistical considerations, including error probabilities, hypotheses, and assumptions for recruitment and follow-up, sample size calculation and methodology” (20). Following discussions with the EMA the following strategy was chosen to calculate the number of animals:

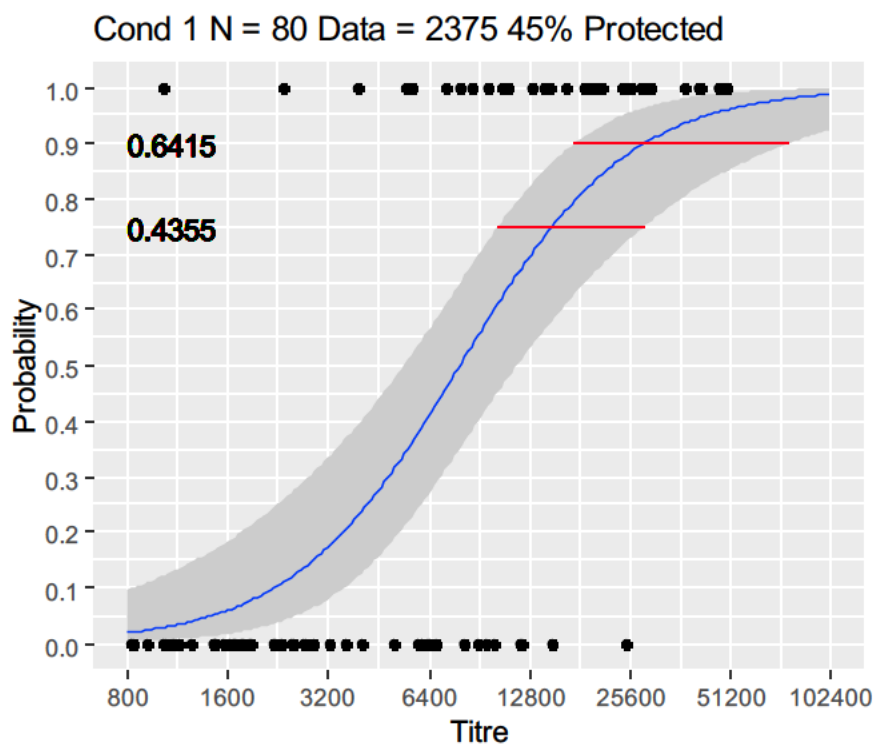
The CoP needs to be established with pre-specified bandwidths for 75 and 90% protection. To this end the previously accepted P75 and P90 (i.e. at 75 and 90% protection) bandwidths for an Ebola vaccine were calculated (6). These bandwidths are 0.5 (=3.16-fold) and 0.65 (= 4.47-fold) log₁₀ units for the P75 and P90, respectively.

Simulations (500 per condition) using estimates for the strength of association (actual estimate as well as lower and upper 80 confidences intervals) between the CoP obtained in a MERS-CoV NHP study (4) are then performed using group sizes ranging from 40 to 100 (increasing by 10) using an average protection rate of 50% in the simulations.

The resulting data from the simulations are then analysed using logistic regression with protection (yes / no) as a binary outcome measure and log₁₀-transformed anti MERS-CoV Spike protein IgG as explanatory variable. The ensuing P75 and P90 CoP bandwidths are then calculated using the parameters obtained from the logistic regression.

The statistical power is defined as the fraction of P75 and P90 estimates that are within the pre-defined bandwidths. The power is set at 90% i.e. 9 out of 10 experiments should yield estimates that are within the desired bandwidths.

Figure 3. Representative example of a simulation with a group size of 80, P75 and P90 bandwidths are indicated by red lines and the numbers indicate the width in log₁₀ units.



Referenties:

6. Roozendaal, R. *et al.* Nonhuman primate to human immunobridging to infer the protective effect of an Ebola virus vaccine candidate. *npj Vaccines* **5**, 112 (2020).

20. van Doremalen, N. *et al.* A single dose of ChAdOx1 MERS provides protective immunity in rhesus macaques. *Sci. Adv.* **6**, eaba8399 (2020).

Met vriendelijke groet,

A solid black rectangular box used to redact the signature of the sender.